

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
de la Faculté de Médecine de Paris et du Laboratoire de l'Institut
Supérieur de Vaccine de l'Académie de Médecine.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

767

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MASSONNET

Né le 12 août 1908, à Champniers-Charente

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'INTOXICATION CYANHYDRIQUE
ET DE L'ACTION ANTIDOTE
DE L'HYPOSULFITE DE SODIUM

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MASSONNET

Né le 12 août 1908, à Champniers-Charente

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'INTOXICATION CYANHYDRIQUE

ET DE L'ACTION ANTIDOTE

DE L'HYPOSULFITE DE SODIUM

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

DOYEN.. G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLERY-RADOT			
(Pasteur). ₁			
SÉZARY.			
MM.			
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT.			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

M. LE DOCTEUR FRED. MASSONNET

Chevalier de la Légion d'honneur, Croix de guerre

ET

A MA MÈRE

*En faible témoignage de ma grande
affection et de ma reconnaissance.*

A MON FRÈRE

M. LE DOCTEUR JEAN MASSONNET

En témoignage de mon affectueuse amitié.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker

Qui a bien voulu nous autoriser à travailler dans son laboratoire et qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici l'assurance de notre reconnaissance respectueuse.

A M. LE DOCTEUR HENRI BÉNARD

Professeur agrégé et Chef des travaux de Pathologie
expérimentale à la Faculté de Médecine de Paris

A M. LE DOCTEUR FÉLIX-PIERRE MERKLEN

Assistant du Laboratoire de Pathologie
expérimentale à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui ont bien voulu nous guider au cours
de ces travaux. Nos remerciements respec-
tueux.*

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX DE PARIS

Contribution à l'Étude
de l'Intoxication cyanhydrique
et de l'Action antidote
de l'Hyposulfite de Sodium

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Introduction.

L'acide cyanhydrique ou nitrile formique, H-C-N , est connu communément sous le nom d'acide prussique. Il a été découvert en 1872 par Scheele et surtout étudié par Gay-Lussac.

L'acide cyanhydrique anhydre est un liquide incolore, très mobile et très volatil, d'une saveur âcre et qui dégage une violente odeur d'amandes amères. Sa densité est de 0,7, son poids moléculaire de 26,916. Il bout à 26° au-dessus de zéro et cristallise à 14° au-dessous. Il est soluble dans l'eau et encore plus dans l'alcool.

C'est un des poisons les plus violents et les plus redoutables : non seulement il tue à dose minime,

mais ses effets sont rapides et même foudroyants. C'est à l'acide cyanhydrique que les cyanures doivent leur toxicité, et l'on sait que le cyanure de potassium, en particulier, peut tuer non seulement quand il a été ingéré à très faible dose (une vingtaine de centigrammes environ), mais même absorbé par simple contact avec la muqueuse buccale.

Dans la nature, l'acide cyanhydrique se rencontre surtout dans les végétaux. Les noyaux de fruits, en particulier ceux des amandes amères et ceux des pêches, les feuilles de laurier-cerise en contiennent des quantités appréciables. Les graines de haricots cyanhydriques ou de Java en renferment, elles aussi, mais en proportion très variable ; l'inégale répartition dans ces graines, du composé qui donne naissance au poison, explique, en dehors de tout facteur de prédisposition individuelle, que les cas d'empoisonnement ne se produisent pas également chez tous les individus qui peuvent en avoir consommé.

On trouve inscrit au Codex l'acide cyanhydrique officinal, en solution aqueuse à 2 %, mais c'est une solution encore très toxique, dont l'emploi thérapeutique est des plus réduits. On l'a préconisé en usage externe dans des préparations anti-prurigineuses. A l'intérieur, c'est un calmant de la toux et un sédatif du système nerveux, dont on pourrait administrer de deux à dix gouttes dans un peu d'eau ou en potion, mais on ne l'utilise guère, en réalité, que sous forme d'eau distillée de laurier-cerise, qui renferme seulement 0 gr. 10 d'acide cyanhydrique pour 100 grammes

et dont on peut donner de 2 à 10 grammes. Signalons encore que l'acide cyanhydrique entre dans la composition du cyanure et de l'oxycyanure de mercure.

Le gaz cyanhydrique sert parfois d'insecticide puissant, et est aussi très employé pour la dératisation des navires, malgré les intoxications graves qu'il a trop souvent occasionnées. Il a été aussi utilisé comme gaz de combat, mélangé à diverses substances pour éviter sa polymérisation et sa rapide diffusion dans l'air : c'est ainsi qu'un mélange de ce genre a été employé, sous le nom de Vincennite, par l'artillerie française, le 1^{er} juillet 1916, à l'attaque de la Somme.

* * *

Nous avons déjà insisté sur la très grande toxicité de l'acide cyanhydrique, et Scheele fut trouvé mort dans son laboratoire, première victime de sa découverte.

Chez l'homme, par voie sous-cutanée, il peut amener la mort presque instantanément, à la dose de cinq à sept centigrammes. En ingestion, la dose mortelle paraît à peine plus élevée. L'absorption de cyanure à travers la muqueuse buccale entraîne une mort des plus rapides.

Par inhalation, qu'il s'agisse de vapeurs désinfectantes ou de gaz de guerre, la gravité de l'intoxication dépend de la tension de l'acide cyanhydrique dans l'air inhalé : s'il est rapidement absorbé par le poumon, sa concentration dans le sang est réglée par sa tension

dans l'atmosphère ambiante; si celle-ci vient à baisser, il est rapidement éliminé par les voies respiratoires.

Chaque espèce possède à l'égard de l'acide cyanhydrique un coefficient propre de désintoxication, comme l'a montré Hug dans de récentes expériences, et la rapidité d'introduction d'une même dose de toxique intervient d'une façon des plus manifestes.

Un lapin résiste 10 heures à l'injection intra-veineuse continue d'une solution d'acide cyanhydrique à 1 mgr. par kilog. et par heure, alors qu'il succombe avec une dose dix fois moindre à la neuvième minute, si l'injection est poussée à la vitesse de 0 mgr. 10 par kilog. et minute.

Le chien résiste beaucoup mieux que le lapin à l'injection intra-veineuse rapide d'acide cyanhydrique. A la vitesse de 0 mgr. 1 par kilog. et par minute, il ne succombe qu'après avoir reçu 1 mgr. 61 par kilog. de poids corporel, tandis que le lapin succombe avec 0 mgr. 906 par kilog. Par contre, le chien est plus sensible à l'injection intra-veineuse lente et, pour survivre pendant dix heures, ne doit recevoir qu'un demi-milligramme par kilog. et par heure.

CHAPITRE II

Action toxique de l'acide cyanhydrique et de ses dérivés sur la respiration cellulaire et sur les divers organes.

On admet ordinairement que toutes les substances dérivées de l'acide cyanhydrique et du cyanogène ont une même action toxique générale et amènent la mort en quelque sorte par asphyxie cellulaire, en supprimant les oxydations au niveau des cellules elles-mêmes, en paralysant les fonctions de leur pigment respiratoire. Ces substances toxiques agissent d'ailleurs sur tous les phénomènes diastasiques ; l'action des vitamines, la germination des graines sont entravées par l'acide cyanhydrique. Mais dans l'organisme animal, c'est la suppression des phénomènes d'oxydation qui domine : les cellules, en présence de tout l'oxygène qui leur est nécessaire, sont incapables de l'utiliser. Tous les tissus pâttissent de cette absence d'utilisation d'oxygène ; mais le tissu nerveux, particulièrement sensible à l'acide cyanhydrique comme il l'est aux anesthésiques, est le premier à souffrir de cette suppression des oxydations cellulaires. Après une courte période d'excitation, les

noyaux du pneumogastrique ne tardent pas à se paralyser, de même que les centres vaso-moteurs et respiratoires ; l'apnée précoce et définitive, contrastant avec la persistance souvent fort longue des battements cardiaques, témoigne de cette atteinte électorale des centres bulbaires.

L'action de l'acide cyanhydrique sur les divers appareils de l'organisme résulte de son action générale sur les oxydations tissulaires.

* * *

Les modifications que l'empoisonnement cyanhydrique apporte à la composition du sang sont plus une conséquence de l'action cellulaire générale du toxique que d'une action directe sur les propres constituants du sang. Celui-ci, au cours de son passage à travers les capillaires, modifie à peine sa teneur en oxygène, par suite du blocage presque complet des oxydations tissulaires : l'oxygène sanguin n'est plus utilisé ; sang veineux et sang artériel ont à peu près la même teneur en oxygène et en gaz carbonique. *In vitro*, l'acide cyanhydrique se combine avec l'hémoglobine pour donner de la cyanohémoglobine et quelquefois même de la cyanohématine. Mais dans l'organisme, ces combinaisons n'ont jamais été retrouvées dans le sang, même dans les intoxications mortelles.

* * *

L'action de l'acide cyanhydrique sur l'appareil cir-

culatoire se manifeste d'abord par un affaiblissement des contractions cardiaques et par un ralentissement du rythme, phénomènes dus à l'action du poison sur le pneumogastrique. Ensuite, mais souvent très longtemps après, par action directe sur le myocarde, il arrive à provoquer l'arrêt du cœur en systole.

La pression artérielle s'élève d'abord rapidement, en raison de l'excitation du centre vaso-constricteur par les faibles doses de toxique ; mais cette élévation est de courte durée : la dépression ultérieure de ce centre et la paralysie des parois vasculaires amènent bientôt une chute tensionnelle. Les variations de la pression artérielle dans l'intoxication cyanhydrique expérimentale sont d'ailleurs, dans une certaine mesure, commandées par les modifications des mouvements respiratoires qui résultent de cette intoxication.

* * *

Sur la *respiration*, les petites doses d'acide cyanhydrique inhalé ou de cyanure injecté amplifient et accélèrent les mouvements respiratoires. A doses plus fortes ou quand l'action se prolonge, la respiration devient superficielle, lente et irrégulière, coupée de périodes d'apnée plus ou moins longues, qui sont elles-mêmes suivies de respirations arythmiques, rappelant de plus ou moins loin la dyspnée de Cheyne-Stokes. De fortes doses inhibent d'emblée et brutalement le centre respiratoire et entraînent l'apnée.

Il y a donc une stimulation passagère initiale du

centre respiratoire et cette excitation, due aux faibles doses de toxique, semble surtout réflexe, produite par l'excitation des zones vaso-sensibles et réflexogènes, en particulier du glomus carotidien. Puis, des doses plus élevées du toxique déterminent une dépression de la respiration, essentiellement par action directe sur le centre.

* * *

Les mêmes effets de stimulation fugace initiale et de dépression secondaire durable se retrouvent sur l'ensemble du *système nerveux*.

Une intoxication lente et progressive provoque, chez l'animal, des convulsions violentes, puis des paralysies des muscles moteurs et des sphincters, anal et vésical. L'intoxication brutale par de très fortes doses foudroie l'animal, qui tombe presque instantanément, est secoué par quelques convulsions et meurt par paralysie bulbaire. On interprète habituellement ces phénomènes convulsifs comme des manifestations de l'anoxémie suraiguë des centres nerveux plutôt que comme le résultat d'une action spécifique du toxique.

CHAPITRE III

Etude clinique de l'intoxication cyanhydrique.

En raison de sa si violente toxicité, l'acide cyanhydrique se trouve, la plupart du temps, absorbé à dose mortelle, qu'il s'agisse de suicide, d'accident, voire même d'intoxication criminelle, et l'observation de ses effets toxiques est le plus souvent d'ordre plus médico-légal que clinique. Cependant, les intoxications accidentelles ne sont pas toujours immédiatement mortelles et l'on a pu décrire divers tableaux cliniques d'intoxication cyanhydrique, rencontrés au cours d'intoxications professionnelles ou industrielles, à la suite de dératisations de navires, et plus particulièrement dans la dernière guerre, où les vapeurs d'acide cyanhydrique ont été employées comme arme chimique.

* * *

Absorbé à dose massive, dans un but de suicide par exemple, l'acide prussique donne une intoxication *foudroyante* et la mort est rapide, sinon toujours instantanée : les pupilles se dilatent brusquement, l'individu peut à peine faire quelques pas, puis s'écroule,

en proie à une dyspnée intense ; il se cyanose ou, au contraire, devient extrêmement pâle, et meurt en une ou deux minutes.

Sur la table d'autopsie, l'inspection du cadavre ne révèle rien de bien particulier. Cependant, il a l'aspect d'un corps vivant, plus rosé même qu'à l'état normal, sans lividités, ni cyanose ; la mydriase persiste, la cavité buccale est remplie d'écume, les mâchoires restent contractées : la rigidité cadavérique dure plus longtemps que normalement et la putréfaction est retardée. A l'ouverture du corps, le sang, non coagulé, est fluide et rutilant, comme dans l'intoxication oxy-carbonée ; mais on est frappé par l'odeur d'amandes amères qui se dégage du cadavre, malgré l'odeur ammoniacale légère qui peut l'accompagner (cette dernière due à ce que le poison ingéré n'est généralement pas de l'acide cyanhydrique pur). Tous les organes ont une couleur vermeille assez spéciale et les os eux-mêmes sont rosés ; le cœur est arrêté en systole, les poumons sont rétractés. L'examen histologique confirme le spasme de l'appareil broncho-pulmonaire, mais ne montre en général aucune lésion nette des divers organes, par suite de la rapidité de la mort. Ce n'est qu'après empoisonnement lent qu'on trouve des lésions congestives ou œdémateuses.

Le poison, le plus souvent ingéré, se trouve en plus grande quantité dans l'estomac et l'intestin ; mais sa diffusion est si rapide qu'on le retrouve partout, sauf dans le cerveau. Longtemps après la mort, au bout de deux semaines et même davantage, on peut encore

déceler la présence d'acide cyanhydrique dans les viscères par de multiples réactifs chimiques (le réactif ferro-ferrique par exemple) ; mais Kohn-Abrest dit ne l'avoir jamais retrouvé dans l'urine.

* * *

Lorsqu'il s'agit d'intoxication accidentelle, et surtout sur le champ de bataille, quand la dose toxique n'est absorbée que progressivement, l'empoisonnement est lui-même progressif ; on lui a décrit quatre phases :

Les premiers symptômes sont des vertiges, une oppression thoracique, avec accélération des mouvements respiratoires. Le cœur devient arythmique. Le malade se plaint d'une forte céphalée frontale, titube, vomit ; ses pupilles sont dilatées et on peut noter des troubles psychiques plus ou moins accusés. Cette première *phase dite d'excitation* est de courte durée.

Bientôt survient la *phase de dépression* : le sujet tombe, s'écroule, tandis que la dyspnée s'accroît.

A cette période font suite des *convulsions*, pendant lesquelles le malade perd connaissance : ce sont des convulsions épileptiformes ou des crampes tétanisantes.

Puis le *coma* devient complet : aux convulsions succède une résolution musculaire totale. Au fur et à mesure que l'intoxication s'installe, la température s'abaisse progressivement, la tension artérielle s'effondre. La respiration, après avoir pris le type de

Cheyne-Stokes, devient de plus en plus superficielle et lente et finit par s'arrêter, tandis que le cœur lui survit quelque temps, plus ou moins irrégulier il est vrai.

* * *

Dans certains cas d'intoxication *légère*, la démarche ébrieuse, la céphalée et les vertiges sont les seuls troubles que l'on remarque et qui vont d'ailleurs s'atténuer en quelques heures. Cependant, une imprégnation plus profonde peut laisser une certaine angoisse précordiale, une légère dysarthrie, quelques parésies discrètes, une céphalée persistante. L'acide cyanhydrique peut encore laisser une certaine irritation cutanée, des dermites, de l'eczéma (voire même de l'acné rosacée du visage).

On peut rattacher à ces formes légères d'intoxication, dont elle ne constituerait d'ailleurs qu'une ébauche des plus bénignes, ce que Milian a décrit sous le nom d'*angoisse traumatique*, au cours d'injections intra-veineuses de cyanure de mercure trop rapidement poussées, et que Coury a étudié ensuite sous le nom de *dyspnée cyanhydrique* : c'est un trouble passager, une angoisse thoracique, dont se plaint subitement le malade et qui semble dû, non à l'action toxique sur le cœur, mais à l'action respiratoire des petites doses de cyanure. Cette forme, des plus atténuées, de l'intoxication cyanhydrique, est cependant intéressante à connaître, puisqu'elle peut être fréquemment rencontrée et qu'elle doit attirer l'attention

sur l'utilité de ne faire que de très lentes injections intra-veineuses de cyanure de mercure.

* * *

Pour notre part, non seulement nous avons pu voir à l'Institut Médico-Légal, au cours de nos études médicales, l'autopsie d'une femme qui s'était suicidée avec du cyanure, mais il nous a été tout dernièrement donné, grâce à l'amabilité de M. le professeur Noël Fiesinger et de ses internes, de recueillir l'observation d'un malade accidentellement intoxiqué par ce poison.

OBSERVATION.

R... Emilio, âgé de 18 ans, ouvrier dans une usine de produits chimiques, hospitalisé à l'Hôpital Necker, salle Lefort, lit n° 1.

Depuis quelque temps, ce jeune ouvrier souffrait d'irritation trachéo-bronchique et son état général était quelque peu défectueux.

Le 26 avril 1935, il se plaint d'une violente céphalée, l'irritation bronchique persiste et on retrouve même une certaine anxiété respiratoire au cours de son travail. Cela dure ainsi jusqu'au 29 avril. A cette date, il est pris de nausées, puis de vomissements et, vers 5 heures du soir, brusquement, il s'écroule sans connaissance.

Il est alors amené à l'Hôpital Necker dans le coma. On lui fait une saignée d'une veine du pli du coude : le sang est rouge vif, d'aspect artériel. Ces caractères du sang veineux, associés à la coloration rosée de la face et de l'en-

semble des téguments, font penser tout d'abord à une intoxication oxycarbonée.

Mais les renseignements fournis ultérieurement par le Directeur de l'usine de produits chimiques où travaillait le malade, permirent de rattacher les accidents à leur véritable cause. Ce jeune ouvrier était employé à la préparation d'un insecticide et, au cours de son travail, des vapeurs d'acide cyanhydrique se dégageaient d'une solution de cyanure de sodium. Une aération insuffisante des locaux où s'effectuait cette manipulation avait déjà donné lieu, chez plusieurs ouvriers, à des malaises : céphalée, irritation trachéale, bronchites à répétition, troubles digestifs divers. Exceptionnellement les accidents avaient été plus marqués, mais cependant, chez deux autres ouvriers déjà, s'étaient manifestés des accidents assez sérieux.

Le 1^{er} mai, le malade est toujours dans le coma. A l'examen, on le trouve en résolution musculaire complète, sans signes de localisation, avec un peu de congestion des bases pulmonaires. L'examen des autres appareils ne révèle rien de spécial. Le malade sort progressivement de son coma, qui n'a cependant complètement disparu que le 3 mai : il ne reste alors qu'une légère somnolence, qui s'efface progressivement,

Les examens du sang avaient montré un taux d'urée de 0 gr. 65 et une formule sanguine où l'on est frappé par la forte proportion des polynucléaires éosinophiles :

Globules rouges.....	3.520.000
Globules blancs.....	5.500
Hémoglobine	37 %
Polynucléaires neutrophiles.....	60 %
Polynucléaires éosinophiles.....	17 %

Grands mononucléaires.....	3 %
Moyens mononucléaires.....	11 %
Lymphocytes.....	4 %

* * *

En somme, sans autre traitement qu'une saignée, suivie, il est vrai, d'une injection de sérum glucosé de 200 cmc. et de quelques injections d'huile camphrée, ce jeune malade est sorti du coma, mais au bout de 4 jours seulement.

Les jours suivants, on constate un syndrome cérébelleux très net avec troubles de la parole et troubles de la marche caractéristiques. Tous ces troubles sont d'ailleurs vite entrés en régression et sont très atténués quand nous avons vu le malade. MM. Bosquet et Boudin, internes du Service de M. le professeur Fiessinger, à l'amabilité desquels nous devons l'observation ci-dessus, se proposent de revenir ultérieurement de façon détaillée sur ces accidents consécutifs à cette intoxication cyanhydrique.

CHAPITRE IV

Antidotes de l'acide cyanhydrique.

Contre l'intoxication par l'acide cyanhydrique, diverses substances ont été tour à tour préconisées.

Lang, dès 1895, démontrait l'action antagoniste de l'*hyposulfite de soude*. En 1897, J. F. Heymans et P. Masoin ont repris son étude et ne lui ont reconnu qu'une action préventive, et non curative. On peut rapprocher de l'hyposulfite de soude d'autres substances soufrées qui ont été étudiées expérimentalement, mais dont l'action antidote demanderait à être confirmée; ce sont : le glutathion, la cystine, la thialdine, le tétrathionate de soude, le soufre colloïdal.

La *morphine* avait aussi été préconisée, mais J.-F. Heymans, en 1901, ne lui reconnaissait aucun pouvoir antitoxique vis-à-vis de l'acide cyanhydrique.

En 1925, Sahlin attire l'attention sur l'action favorable du *bleu de méthylène* dans l'intoxication cyanhydrique et Geiger, en 1932, aurait essayé chez l'Homme cette thérapeutique avec succès.

Le *glucose* avait été donné comme neutralisant du cyanure par Violle (en 1926), mais C. Heymans et Soenen (1927) nient son action antidote.

Mladoveanu et Gheorgiu, en 1929, ont expérimenté un nouvel antidote de l'empoisonnement par le cyanure de potassium : *le nitrite de soude*.

C'est l'administration par voie veineuse du *nitrite de soude*, suivie de l'injection intra-veineuse elle aussi d'*hyposulfite de soude*, qui semble retenir actuellement le plus l'attention dans le traitement des intoxications cyanhydriques. E. Hug, professeur à la Faculté de Médecine de Rosario, a montré la supériorité de cette association par une série d'expériences récentes, et sa méthode aurait été appliquée avec succès chez l'Homme.

Cependant, tout récemment, un nouvel antidote, la *dioxyacétone*, a été préconisé ; son action aurait été reconnue efficace par Forst (1928), et confirmation en a été donnée par Rentz (1930) et par Turner et Hulpieu (1933).

*
* * *

Parmi ces multiples travaux, il faut surtout retenir ceux de C. Heymans, qui a étudié l'action biologique de la plupart de ces antidotes, en particulier du bleu de méthylène, des nitrites et de l'hyposulfite de soude ; et ceux de Hug, qui a montré que les nitrites sont peut-être les plus forts de ces antidotes, surtout quand ils sont associées à l'hyposulfite.

Mais les nitrites sont des *poisons méthémoglobinisants* que l'on ne peut manier en toute innocuité. Le *nitrite de soude* doit être rangé, en effet, comme le *bleu de méthylène* et le *pyrocatechol*, dans le groupe

des substances méthémoglobinisantes dont l'action antidote est due à la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine, et à la fixation du cyanure sur cette méthémoglobine sous forme de cyanométhémoglobine non toxique (Hug, 1932). Mais cette transformation se fait aux dépens de la fonction respiratoire du sang elle-même ; le nitrite de soude est toutefois, de toute cette série d'antidotes, le moins toxique et le plus rapidement actif.

L'hyposulfite de soude et les autres substances contenant du soufre, qui ont été préconisées, ont une action antidote dont le mécanisme n'est pas encore très exactement connu. Cette action n'est pas aussi prompte que celle du nitrite de soude : il lui faut un certain « temps de latence » pour produire son effet. Pratiquement dépourvu de toxicité, son injection brutale peut cependant avoir un effet défavorable momentané, et même accélérer le moment de la mort. Cet inconvénient est considérablement atténué par l'administration antérieure de *nitrite de soude*. Aussi est-ce, nous l'avons dit, l'association du *nitrite et de l'hyposulfite de soude*, que préconise Hug : « Le nitrite de soude provoque une amélioration immédiate et permet à l'hyposulfite administré ensuite d'exercer son action tardive, mais intense. *L'effet total des deux antidotes n'est pas une simple somme, mais une véritable potentialité.* »

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Nous avons effectué quelques recherches expérimentales sous la direction de M. le professeur agrégé Henri Bénard et avec l'aide du Dr F. P. Merklen ; nous tenons à les remercier de leurs conseils et de leur bienveillante collaboration.

Nous nous sommes servis, en raison de la commodité de leur emploi, de solutions de cyanure de potassium, et nous avons étudié l'action d'antidotes, mais presque uniquement de l'hyposulfite de soude.

1° Dans un premier groupe d'expériences effectuées sur des organes et en particulier sur des foies perfusés avec du sang défibriné, nous avons essayé de nous rendre compte de l'importance du blocage des oxydations tissulaires par le cyanure et de vérifier l'action antidote de l'hyposulfite ;

2° Dans un deuxième groupe de recherches, nous avons étudié l'action sur le métabolisme de base, chez le Lapin, du cyanure et de l'hyposulfite ;

3° Enfin, dans une troisième série d'expériences, nous avons cherché à préciser chez le Chien certains points de l'action toxique du cyanure et les possibilités thérapeutiques que l'on peut espérer retirer de l'emploi de l'hyposulfite.

CHAPITRE I

Action du cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium sur la consommation en oxygène d'organes perfusés.

Nous avons utilisé des foies ou des trains postérieurs de Chien perfusés à l'aide de sang défibriné. Ce sang était aspiré et refoulé à l'aide d'une pompe de Dale et Schuster, réchauffé dans un serpentín de verre placé à l'intérieur d'un thermostat et dirigé vers l'organe à perfuser ; à sa sortie de l'organe, il traversait un oxygénateur de Bayliss avant de recommencer le circuit. Le foie était laissé en place et préparé suivant la technique décrite de façon détaillée dans la thèse toute récente de Lucien Dermer, que nous tenons à remercier ici vivement de son aimable collaboration ; les trains postérieurs étaient perfusés par l'aorte et la veine cave inférieure, l'arrière-train de l'animal étant séparé de la partie antérieure par section à la scie au-dessus d'un écraseur de C. Heymans appliqué et serré par-dessus les téguments (toute fuite par les plexus rachidiens était évitée en bourrant de tampons d'ouate le canal rachidien).

La consommation en oxygène de l'organe perfusé était calculée d'après les dosages effectués suivant la technique de Haldane dans le sang prélevé à l'entrée et à la sortie de l'organe, en tenant compte de la quantité de sang traversant l'organe. Cette première série de recherches a été réalisée au laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté.

EXPÉRIENCE N° 1.

Perfusion du *train postérieur* d'un Chien mâle adulte de 17 kilos, avec 1.500 cmc. de sang défibriné provenant d'un autre Chien.

Avant addition de cyanure, le train postérieur perfusé de ce Chien, qui pesait 9 kilos, consommait 5 cmc. 4 d'oxygène à la minute.

Après addition de 0 gr. 10 de cyanure de potassium, en dix minutes environ, le sang veineux de sortie de l'organe devient rouge vermillon, rutilant, macroscopiquement identique au sang artériel qui pénétrait dans l'aorte pour irriguer ce train postérieur ; mais les dosages effectués par Georges Syllaba montrent que le blocage des oxydations cellulaires n'est cependant pas complet : la consommation d'oxygène est tombée à 2 cm. 64 à la minute, trente-cinq minutes après l'addition du KCN.

Immédiatement après, on ajoute au sang 33 cmc. d'une solution d'hyposulfite à 1 % : en 20 minutes, la consommation d'oxygène remonte à 4 cmc. 28 ; en 40 minutes, elle atteint 5 cmc. 67 : les oxydations cellulaires ont repris leur valeur normale.

EXPÉRIENCE N° 2.

Perfusion du *foie* en place d'un Chien de 20 kilos.

Avant addition de cyanure, le foie perfusé consomme 10 cmc. d'oxygène à la minute.

L'addition de 60 milligrammes de cyanure de potassium au sang défibriné qui perfuse l'organe, amène en moins de dix minutes un changement complet de coloration du sang sus-hépatique qui, de bleu noir, devient rouge et rutilant, tout à fait analogue macroscopiquement au sang oxygéné injecté sous une pression de quelques centimètres d'eau dans la veine porte.

Douze minutes après l'addition de cyanure, la consommation d'oxygène tombe à 0,45 cmc. à la minute : il y a donc un blocage presque absolu de la consommation d'oxygène dans le foie perfusé, mais il faut noter que celui-ci est peut-être particulièrement sensible à l'action du toxique en raison de la longue durée de la perfusion qui a précédé l'addition du cyanure (ce foie était en effet perfusé depuis au moins deux heures).

EXPÉRIENCE N° 3.

Perfusion du *foie* en place d'un Chien de 23 kilos.

Avant addition de cyanure, le foie perfusé consomme 10 cmc. 10 d'oxygène à la minute.

L'addition de 12 centigrammes de cyanure de potassium au sang défibriné perfusant l'organe, amène en moins de quinze minutes le changement complet de coloration du sang sus-hépatique qui, de bleu-noir, devient rouge vermeil.

Quinze minutes après le début de l'addition de cyanure, faite en solution à 1 % et en goutte à goutte, la consommation d'oxygène s'est considérablement abaissée et n'atteint plus que 2 cmc. 03 à la minute.

Quelques minutes plus tard on ajoute au sang de perfusion, en goutte à goutte, 7 cmc., puis un quart d'heure plus tard 5 cmc. d'une solution d'hyposulfite de soude à 25 % : le sang sus-hépatique reste rutilant, de coloration identique à l'œil au sang oxygéné injecté dans la veine porte et, dix minutes après la seconde addition d'hyposulfite, la consommation d'oxygène est toujours sensiblement aussi abaissée, à 2 cmc. 76 à la minute. Bien plus, de nouveaux prélèvements effectués dix minutes plus tard montrent que, sans nouvelle addition de cyanure et malgré les 3 grammes d'hyposulfite de soude ajoutés, la consommation d'oxygène est tombée à 1 cmc. 67 à la minute.

En résumé, dans ce foie de 600 grammes, provenant il est vrai d'un Chien antérieurement soumis à une intoxication phosphorée légère, la consommation d'oxygène a été notablement diminuée, mais non complètement bloquée, par l'addition de 12 centigrammes de cyanure de potassium au sang de perfusion ; l'hyposulfite de soude, à doses relativement élevées, n'a pu ensuite relever la consommation d'oxygène.

EXPÉRIENCE N° 4.

Perfusion du foie en place d'un Chien de 22 kilos.

Avant toute addition de cyanure, le foie perfusé consomme 16 cmc. 55 d'oxygène à la minute.

L'addition d'une très forte dose de cyanure, 1 gramme de cyanure de potassium, aux 1.200 cmc. de sang défibriné

perfusant le foie, n'amène un blocage des oxydations ni plus rapide, ni plus complet que dans les deux expériences précédentes : il faut ici encore une dizaine de minutes pour que le sang de sortie sus-hépatique prenne la teinte rouge rutilante du sang oxygéné introduit dans la veine porte ; quinze minutes après l'addition de cyanure, la consommation d'oxygène est faible, mais encore de 1 cmc. 62 à la minute.

Spontanément, sans addition d'aucun antidote, la consommation d'oxygène remonte à 6 cmc. 32 d'oxygène dix minutes plus tard, mais le sang sus-hépatique reste macroscopiquement identique au sang oxygéné rouge vif et rutilant injecté dans l'organe perfusé.

Aussi commence-t-on alors à ajouter, environ vingt-cinq minutes après l'addition de cyanure, des doses élevées d'hyposulfite de sodium : 3 grammes tout d'abord, puis quinze minutes après 2 grammes, puis dix minutes plus tard 5 grammes, en solution à 10 % ; enfin, un quart d'heure après, 10 grammes en solution à 20 % : le sang sus-hépatique reste toujours rouge vif et vermillon ; bien plus, de nouveaux dosages montrent que la consommation d'oxygène par le foie perfusé est tombée à 3 cmc. 01 à la minute.

L'addition de nitrite de sodium en solution à 2 %, effectuée en goutte à goutte, ne paraît pas donner de meilleurs résultats : elle n'amène aucune différence de coloration entre le sang oxygéné injecté dans le foie et le sang qui en sort, mais, au bout d'une vingtaine de minutes, les 25 cmc. de solution de nitrite ajoutés progressivement au sang de perfusion ont amené une méthémoglobinisation intense et une coloration rouge-brun du sang, qui est incompatible avec la continuation de l'expérience.

* * *

L'étude de l'intoxication cyanhydrique effectuée sur des organes perfusés n'est évidemment comparable que d'assez loin à l'intoxication *in vivo*, étudiée sur l'organisme entier. Cependant, elle donne des renseignements d'un certain intérêt, mettant en particulier nettement en évidence, par l'action du toxique ajouté au sang le ralentissement considérable des oxydations cellulaires au cours de la traversée de l'organe perfusé.

Assez rapidement après l'addition du cyanure de potassium au sang défibriné servant à la perfusion, on voit la coloration bleue violacée du sang veineux sortant de l'organe devenir de plus en plus rouge : en dix minutes environ, quel que soit l'organe perfusé (train postérieur ou foie), le sang de sortie devient aussi rutilant que le sang oxygéné d'entrée. Cette indication grossière fournie par la simple inspection du sang suffirait à témoigner d'un blocage important des oxydations cellulaires sous l'influence du cyanure. Des mesures précises de la consommation d'oxygène avant et après addition de cyanure confirment ce blocage des oxydations dans les organes perfusés : quel qu'ait été au départ le taux de la consommation d'oxygène, l'addition d'une dose de cyanure de potassium analogue à celle utilisée par Von Euler dans des expériences de même ordre, réalisant dans le sang de perfusion une concentration de M/800 à M/900, a tou-

jours abaissé considérablement le chiffre d'oxygène consommé à la minute. Cependant, nous avons été frappé de ce que ce blocage des oxydations cellulaires dans l'organe perfusé n'est pas absolument complet : même en utilisant une dose beaucoup plus élevée de cyanure, réalisant une concentration de 1/1.200, la consommation d'oxygène d'un foie perfusé reste très appréciable (expérience n° 4).

L'étude de l'antidotisme de l'hyposulfite de soude dans ces expériences de perfusion d'organes est loin de fournir des résultats concluants : si l'addition d'hyposulfite a pu, dans notre première expérience, ramener à sa valeur antérieure la consommation d'oxygène d'un train postérieur perfusé, par contre, dans nos deux dernières expériences, elle a été incapable de relever de façon notable la consommation d'oxygène des foies perfusés ; bien plus, dans notre quatrième expérience, la consommation d'oxygène, qui s'était relevée spontanément de 1,62 à 6,32 cmc. d'oxygène à la minute, est ensuite retombée à 3,01 cmc., malgré l'addition de doses élevées d'hyposulfite.

On est ainsi amené à constater que l'action antidote de l'hyposulfite vis-à-vis du cyanure s'exerce bien quand il s'agit de cellules relativement simples, telles que les cellules musculaires au repos d'un train postérieur perfusé, mais qu'elle est en défaut quand on s'adresse à des cellules à fonctions plus complexes, aux cellules plus nobles d'un foie perfusé : sans doute les cellules hépatiques, cellules hautement différenciées, résistent-elles mal soit à l'action toxique

du cyanure lui-même, soit aux altérations résultant du ralentissement considérable des oxydations cellulaires provoqué par le cyanure, et sont-elles ensuite incapables de revenir à une consommation d'oxygène normale, malgré l'addition d'hyposulfite.

Quoi qu'il en soit, l'échec de l'action antidote de l'hyposulfite de soude sur les foies perfusés par du sang additionné de cyanure nous montre déjà que cette action antidote doit rester *in vivo* des plus limitée.

CHAPITRE II

Action du cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium sur le métabolisme basal du Lapin.

Chez sept Lapins, nous avons étudié, au Laboratoire de l'Institut supérieur de Vaccine de l'Académie de Médecine, l'action du cyanure de potassium sur le métabolisme de base.

Le premier de ces animaux fut placé dans un caisson étanche branché sur une circulation continue d'air en circuit fermé ; le circuit comprenait par ailleurs des flacons absorbants contenant une quantité connue d'une solution de potasse et communiquait avec un gazomètre renfermant une réserve d'oxygène maintenue à la pression atmosphérique par un système approprié de contre-poids : la consommation d'oxygène était mesurée par l'abaissement de la cloche du gazomètre ; la production de gaz carbonique par dosage de l'acide carbonique fixé sur la potasse des flacons laveurs.

Pour permettre des injections répétées ou continues de cyanures, pour faciliter l'étude de l'action antidote de l'hyposulfite, nous avons été amené ensuite à modifier quelque peu cette technique : les

six autres animaux furent préalablement trachéotomisés et la canule de trachéotomie reliée à un tube en T qui remplaçait le caisson dans le circuit ci-dessus décrit. L'animal était, une heure avant le début de nos déterminations, anesthésié au numal, à la dose de 0 cmc. 40 à 0 cmc. 50 par kilogramme injectée dans la veine marginale de l'oreille : des expériences antérieures effectuées au même laboratoire par Ladislas Vitanyi et Mlle Ratner ont montré que, si l'anesthésie par le numal abaissait le métabolisme de base chez le Lapin, cet abaissement restait sensiblement stable au bout de la première heure. Une couverture chauffante maintenait par ailleurs une température convenable au voisinage de l'animal.

Une aiguille, placée à demeure dans une veine de l'oreille et reliée à l'appareil à injection continue de Henry et Jouvelet, permettait l'instillation intra-veineuse des solutions de cyanure de potassium et d'hyposulfite de sodium à la vitesse désirée.

LAPIN N° 1.

Lapin de 2 kgr. 570. Détermination du métabolisme de base de l'animal placé dans un caisson avant et après injection sous-cutanée de cyanure de potassium.

a) Avant l'injection sous-cutanée de cyanure :

Oxygène consommé : 13,30 CO² produit : 12,30.

Quotient respiratoire : $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}^2} = 0,92.$

Métabolisme de base : 38,4 calories par mètre carré de surface d'animal.

b) Après injection sous-cutanée de 7 cmc. d'une solution de cyanure de potassium à 1 ‰, soit 7 milligrammes de KCN :

Oxygène consommé : 18,30 CO² produit : 16,70.

Quotient respiratoire : 0,91.

Métabolisme basal : 52,5 calories par mètre carré de surface.

L'injection sous-cutanée de cyanure a donc déterminé une augmentation appréciable du métabolisme, de 38,4 à 52,5 calories, soit de 36,7 % : mais il faut tenir compte dans l'appréciation de ce résultat de deux choses : d'une part, un certain temps perdu s'est écoulé entre le moment où l'injection a été faite et celui où l'animal a été replacé dans sa cage, l'équilibre rétabli dans le circuit et le début de la seconde détermination réalisé, et l'on peut se demander si la détermination n'a pas en réalité porté sur une période de compensation et d'augmentation de la consommation d'oxygène secondaire à une période initiale de diminution ; d'autre part, la dose injectée par voie sous-cutanée est relativement faible et a été lentement résorbée, et l'on peut se demander si cette dose, insuffisante pour bloquer de façon appréciable les oxydations cellulaires, n'a pas augmenté la consommation d'oxygène par la stimulation réflexe des mouvements respiratoires qu'elle a pu déterminer.

LAPIN N° 2.

Lapin de 2 kgr. 550, anesthésié au numal et trachéotomisé. Etude de la consommation d'oxygène, de cinq en cinq minutes, avant et après injection sous-cutanée de cyanure de potassium.

Avant toute injection de cyanure, la consommation d'oxygène se maintient au voisinage de 80-90 cmc. par cinq minutes ; les chiffres d'oxygène consommé, lus sur le gazomètre de cinq en cinq minutes pendant 3/4 d'heure, indiquent en effet des consommations de 80-90-80-80-80-80-90-80-90 cmc.

L'injection sous-cutanée de 7 milligrammes de cyanure de potassium (7 cmc. d'une solution à 1 0/00) amène un abaissement de la consommation d'oxygène, qui atteint son maximum de la quinzième à la trente-cinquième minute, l'oxygène consommé par périodes de cinq minutes tombant alors à 50-40 et même 30 cmc. ; mais à partir de la trente-cinquième minute, la consommation d'oxygène commence à se relever, ce qui explique sans doute les résultats paradoxaux de l'expérience précédente. Les chiffres d'oxygène consommé à partir de l'injection sous-cutanée de cyanure sont en effet les suivants, relevés toujours de cinq en cinq minutes : 75-90-75-40-50-50-30 et 70 cmc.

Une nouvelle injection sous-cutanée de cyanure est alors faite, quarante minutes après la première, à la dose double de 14 milligrammes : dès la huitième minute, la consommation d'oxygène s'abaisse ; elle devient presque négligeable à la quinzième minute, et se relève très peu malgré les secousses convulsives qui surviennent peu

après la vingtième minute, précédant de près la mort de l'animal, qui survient trente minutes après cette seconde injection. Voici d'ailleurs les chiffres d'oxygène consommé, de cinq en cinq minutes, après la deuxième injection de cyanure : 60-40-10-5-20-35 cmc.

LAPIN N° 3.

Lapin de 2 kgr. 500, anesthésié au somnifène et trachéotomisé. Etude de la consommation d'oxygène, de cinq en cinq minutes, et influence sur cette consommation d'une injection intra-veineuse continue de cyanure de potassium ; échec de l'hyposulfite de sodium : mort de l'animal.

Avant toute injection de cyanure, la consommation d'oxygène se maintient au voisinage de 100 cmc. par cinq minutes, comme le montrent les chiffres successifs suivants : 110-100-110-100-80-100-70-100-100 cmc. (à 22° et sous 768 mm. de Hg).

Une injection intra-veineuse continue d'une solution de cyanure de potassium à 0,5 mgr. par cmc est poussée dans une veine de l'oreille à la vitesse de 1/2 cmc. à la minute (soit 7,5 mgr. de KCN à l'heure, soit encore 1,15 mgr. de HCN par kgr. et par heure) : elle n'amène pas de modification bien sensible de la consommation d'oxygène qui, relevée de cinq en cinq minutes, donne les chiffres suivants : 100-110-100-120-90-90-90-90-100 cmc.

On recourt alors à une solution de cyanure de potassium deux fois plus concentrée, que l'on continue à injecter au même rythme, c'est-à-dire que, au bout de quarante-

cinq minutes, on se met à injecter 15 mgr. de KCN a l'heure (et non plus 7,5 mgr.). La consommation d'oxygène ne se met à baisser qu'après vingt-cinq minutes, comme le montrent les chiffres relevés toutes les cinq minutes : 110-100-110-110-100-60 cmc.

Pour accentuer cet abaissement de la consommation d'oxygène, on remplace à nouveau la solution de KCN injectée par une solution deux fois plus concentrée et on constate alors, avec cette injection intraveineuse continue de 30 milligrammes de KCN à l'heure, un abaissement immédiat du taux d'oxygène consommé par cinq minutes, qui tombe à 30-40-30 cmc.

Au bout d'1/4 d'heure, on cesse l'injection de cyanure de potassium et on injecte aussitôt, à la même rapidité de 1/2 cmc. à la minute, une solution à 1 % d'hyposulfite de sodium : malgré cette injection, la consommation d'oxygène tombe à 20 cmc. pendant les cinq minutes suivantes et le Lapin meurt par arrêt respiratoire cinq minutes plus tard.

LAPIN N° 4.

Lapin de 2 kgr. 250, anesthésié au numal et trachéotomisé. Influence sur la consommation d'oxygène, étudiée de cinq en cinq minutes, d'une injection continue de cyanure de potassium. Echec de l'hyposulfite de sodium : mort de l'animal.

La consommation d'oxygène est suivie de cinq en cinq minutes pendant une heure avant toute injection de cyanure et les chiffres suivants montrent qu'elle est stable et se maintient au voisinage de 80 cmc. par cinq minutes ; elle

est en effet de : 90-90-80-80-80-80-80-80-80-90-80-70 cmc. (à 20° et sous 757 mm. de Hg).

On injecte alors dans une veine de l'oreille du cyanure de potassium, à raison de 5,85 milligrammes de KCN à l'heure (correspondant à 1 mgr. de HCN par kg.-heure). La consommation d'oxygène, relevée toutes les cinq minutes, baisse rapidement : 80-60-20-30-40-30 cmc.

L'arrêt de l'injection de la solution de KCN n'amène aucune amélioration de la consommation d'oxygène, dont le taux reste très abaissé, oscillant au voisinage de 30 à 40 cmc. par cinq minutes d'après les chiffres successivement relevés : 20-40-30-50-40-30-30 et 30 cmc.

On injecte alors une solution d'hyposulfite de sodium à 1 % à raison de 1/2 cmc. à la minute : cette injection reste sans effet sur la consommation d'oxygène dont la diminution s'accroît, tombant de cinq en cinq minutes aux chiffres suivants : 20-20-10-10 cmc. Le lapin meurt par arrêt respiratoire et cardiaque.

Mais on peut incriminer dans cette expérience, comme dans l'expérience précédente, le taux trop faible de la solution d'hyposulfite utilisée.

LAPIN N° 5.

Lapine de 2 kgr. 650, anesthésiée au numal et trachéotomisée. Influence d'une injection intraveineuse continue de cyanure de potassium sur la consommation d'oxygène et étude de l'action antidote de l'hyposulfite de sodium.

La consommation d'oxygène oscille chez cette Lapine

entre 130 et 110 cmc. par cinq minutes, comme le montrent les chiffres suivants : 140-130-120-130-120-130-130-120-115-115-130-110-120-120 cmc. (à 20° et sous 760 mm. de Hg).

Après cette mise en observation de longue durée, une heure un quart après le début, on met en train l'injection intra-veineuse continue de cyanure de potassium à raison de 1/2 cmc. par minute d'une solution à 0,24 0/00, soit à raison de 1 milligramme de HCN par kg.-heure ; la consommation d'oxygène baisse peu à peu, comme l'indiquent les chiffres suivants relevés de cinq en cinq minutes : 110-130-100-100-100-100-120-110-110-90-90-80-90-80-90 cmc.

L'arrêt de l'injection de cyanure, remplacée par une injection au même rythme de 1/2 cmc. à la minute d'une solution à 25 % d'hyposulfite de sodium, fait remonter au-dessus de 100 cmc. la quantité d'oxygène consommée par cinq minutes, comme le montrent les chiffres suivants successivement relevés : 90-110-110-100-110-105-105-110-120 et 120 cmc.

On arrête alors l'injection d'hyposulfite et on reprend l'injection de cyanure en utilisant cette fois une dose de 6 mgr. 5 de KCN, c'est-à-dire de 2 mgr. 5 de HCN par kg.-heure. Le lapin supporte très bien cette dose relativement élevée, sans doute grâce à l'action antidote préventive de l'injection d'hyposulfite, et sa consommation d'oxygène s'abaisse relativement peu, restant au pourtour de 90 cmc. par cinq minutes, comme l'indiquent les chiffres relevés : 110-90-90-90-100-100-90-90-90 cmc.

On injecte alors brusquement en cinq minutes 2 cmc. d'une solution de cyanure de potassium à 0,24 %, soit 4,8 mgr. de KCN, soit encore 0,66 mgr. de HCN par kgr. d'animal : l'oxygène consommé en cinq minutes tombe

alors à 90-40 cmc., et la respiration s'arrête en apnée après quelques secousses convulsives.

L'injection d'un gramme d'hyposulfite (2 cmc. 5 d'une solution à 40 %) amène la reprise des mouvements respiratoires et la reprise de la consommation d'oxygène à 50-100-100-105 cmc. par cinq minutes.

LAPIN N° 6.

Lapin de 2 kgr. 170, anesthésié au numal et trachéotomisé. Consommation d'oxygène relevée de cinq en cinq minutes. Influence d'une injection intra-veineuse continue de cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium.

La consommation d'oxygène oscille chez ce lapin autour de 90 à 100 cmc. par cinq minutes, d'après les chiffres lus sur le gazomètre : 90-90-100-80-100 et 110 cmc. (à 23° et sous 757 mm. d'Hg).

On commence alors à injecter dans une veine de l'oreille du cyanure de potassium à raison de 5,65 mgr. de KCN à l'heure (soit exprimé en HCN et ramené au kilog d'animal, 1 mgr. de HCN par kgr.-heure). La consommation d'oxygène par cinq minutes baisse au bout d'une demi-heure à 60-70 cmc., comme le montrent les chiffres suivants relevés de cinq en cinq minutes : 90-100-80-100-90-60-60-50-60-70-70-70 cmc.

On remplace à ce moment le cyanure par une solution d'hyposulfite de sodium à 25 %, à raison d'1/2 cmc. à la minute, et on voit rapidement la consommation d'oxygène remonter au voisinage de 90 à 100 cmc. par cinq minutes,

comme l'indiquent les chiffres successivement relevés sur le gazomètre : 80-90-100-90-100-80 cmc.

Au bout d'une demi-heure, on remplace l'injection intra-veineuse d'hyposulfite par une nouvelle injection de cyanure de potassium, en recourant à une solution deux fois plus concentrée que la solution primitivement utilisée, c'est-à-dire en injectant 2,82 mgr. de KCN (correspondant à 1,08 mgr. de HCN) en quinze minutes : la consommation d'oxygène baisse peu, à 90-75-75 cmc. par cinq minutes. On augmente pendant le quart d'heure suivant la dose de cyanure injectée de 50 %, sans abaissement notable de la consommation d'oxygène, qui reste de 80-70 et 70 cmc. par cinq minutes. Une nouvelle augmentation de la dose de cyanure injectée, qui atteint alors par quart d'heure 5,65 mgr. de KCN (correspondant à 2,17 mgr. ou 1 mgr. par mgr. de HCN) n'amène de diminution de la consommation d'oxygène qu'au bout de quinze minutes ; mais il est vraisemblable que l'action protectrice préventive de l'hyposulfite cesse alors de se faire sentir et cette dose d'ailleurs considérable de cyanure entraîne alors une chute rapide de la consommation d'oxygène et l'arrêt respiratoire à la vingt-troisième minute, l'oxygène consommé par cinq minutes s'étant abaissé progressivement à 70-70-60-50 et 30 cmc.

L'arrêt de l'injection de cyanure et l'injection de 1/2 cmc. par minute de la solution d'hyposulfite à 25 % amènent rapidement la reprise des mouvements respiratoires et l'augmentation du chiffre d'oxygène consommé par cinq minutes qui passe de 30 cmc. à 70-70-80-70-80 cmc.

LAPIN N° 7.

Lapin de 2 kgr. 950, anesthésié au numal et trachéotomisé. Influence sur la consommation d'oxygène, relevée de cinq en cinq minutes, d'une injection continue de cyanure de potassium après injection préventive d'une solution d'hyposulfite de sodium : arrêt respiratoire, reprise spontanée des mouvements respiratoires et retour spontané de la consommation d'oxygène à la normale. Répétition une deuxième fois du même phénomène. Troisième injection de cyanure : arrêt respiratoire et échec de l'hyposulfite injecté dans un but curatif.

Consommation initiale d'oxygène lue sur le gazomètre de cinq en cinq minutes pendant une demi-heure : 130-110-110-100-130-100 cmc. (à 24° et sous 760 mm. de Hg.).

L'injection pendant une demi-heure de 1/2 cmc. à la minute d'une solution d'hyposulfite de sodium à 25 % n'amène aucun changement dans la consommation d'oxygène relevée toutes les cinq minutes et qui reste de : 120-120-110-120-100-110 cmc.

On pousse alors dans la même veine de l'oreille une solution de cyanure de potassium à la vitesse de 30 mgr. 68 par heure (correspondant à 11 mgr. 80 de HCN par heure, ou encore à 4 mgr. de HCN par kgr.-heure). Malgré l'injection préalable de 4 grammes d'hyposulfite dans la demi-heure précédente, cette dose de cyanure, d'ailleurs relativement considérable, amène une baisse rapide de l'oxygène consommé par cinq minutes : 100-30 cmc.; et l'arrêt de la respiration dès la neuvième minute de l'injec-

tion. On arrête aussitôt l'injection de cyanure et, spontanément, sans nouvelle introduction d'hyposulfite, après une apnée de deux minutes, l'animal recommence à respirer et sa consommation d'oxygène relevée toutes les cinq minutes reprend rapidement son chiffre initial : 80-130-120-110-120-110-110 cmc.

Trois quarts d'heure après le début de la première injection de cyanure, on commence une deuxième injection de cyanure de potassium, à dose moitié moins forte, c'est-à-dire à la vitesse de 15,34 mgr. à l'heure (correspondant à 5,9 mgr. de HCN à l'heure, ou encore de 2 mgr. de HCN par kgr.-heure). Le lapin résiste beaucoup mieux à cette nouvelle dose, qui amène une baisse légère mais nette de la consommation d'oxygène, comme le montrent les chiffres successivement lus sur le gazomètre de cinq en cinq minutes : 110-90-90-90-100-105-100-100-95 cmc.

Trois quarts d'heure plus tard, on augmente la quantité de cyanure injecté, et l'on voit graduellement s'accroître la baisse de la consommation d'oxygène : pendant dix minutes, on injecte le cyanure à la vitesse de 23 mgr. de KCN à l'heure (correspondant à 3 mgr. de HCN par kgr.-heure) et la consommation d'oxygène par cinq minutes est de 90 et 90 cmc. ; puis on injecte le cyanure à la vitesse utilisée lors de la première injection, c'est-à-dire à la vitesse de 30,68 mgr. à l'heure (correspondant à 4 mgr. de HCN par kgr.-heure) ; cette dose est supportée beaucoup plus longtemps, comme si le cyanure injecté antérieurement avait eu un effet de mithridatisation rapide et n'exerçait aucune action cumulative ; la consommation d'oxygène baisse en effet progressivement et l'apnée ne se produit, précédée de quelques secousses convulsives, qu'au bout d'une vingtaine de minutes ; les chiffres d'oxygène

consommé lus sur le gazomètre toutes les cinq minutes étant successivement de : 90-80-70 et 30 cmc.

L'arrêt de l'injection de cyanure est suivie immédiatement d'une nouvelle reprise des mouvements respiratoires, et les chiffres d'oxygène consommé par cinq minutes remontent rapidement : 90-110 cmc.

On recommence alors, après dix minutes d'arrêt, l'injection de cyanure, à la vitesse de 19, 17 mgr. de KCN à l'heure (soit 2,5 mgr. de HCN par kgr.-heure), et le taux d'oxygène consommé par cinq minutes s'abaisse à 90-70-80 cmc. L'augmentation de la dose de cyanure injectée, le retour à la vitesse initiale de 30, 68 mgr. de KCN à l'heure (soit 4 mgr. de HCN par kgr.-heure) est encore mieux supportée que la seconde fois, et c'est seulement après trente-cinq minutes que l'apnée se produit, la consommation d'oxygène par cinq minutes s'abaissant successivement à 80-70-70-70-60-60 et 40 cmc.

Spontanément, par simple arrêt de l'injection de cyanure, les mouvements respiratoires reparaissent et la consommation d'oxygène par cinq minutes remonte à 70 et 60 cmc. ; mais dix minutes après, l'oxygène consommé par cinq minutes tombe à 50, puis 40 cmc., et le Lapin meurt malgré les deux grammes d'hyposulfite qui lui sont injectés en moins de cinq minutes.

* * *

En résumé, la consommation d'oxygène d'un Lapin au repos, anesthésié depuis plus d'une heure, est diminuée par l'injection intra-veineuse de cyanure de potassium ; mais cette diminution de consommation d'oxygène ne se produit ou tout au moins ne devient

nettement appréciable qu'avec des injections de cyanure déjà relativement élevées, assez voisines de la dose qui provoque l'apnée mortelle. L'injection d'hyposulfite de sodium a peut-être une certaine action préventive, permettant au lapin de supporter des doses plus élevées de cyanure, qui, sans hyposulfite, diminueraient de façon plus notable la consommation d'oxygène ou même tueraient l'animal. Mais il est très difficile d'apprécier la valeur curative de l'hyposulfite : le plus souvent, l'injection intra-veineuse d'hyposulfite de sodium s'est révélée incapable de ramener à la vie le Lapin mis en apnée par une injection intra-veineuse de cyanure ; quand l'intoxication cyanhydrique est moins poussée, on peut voir la consommation d'oxygène, abaissée par l'injection de cyanure, remonter au voisinage de la normale pendant l'injection d'hyposulfite, mais notre dernière expérience nous a montré à plusieurs reprises l'élévation et le retour à la normale de la consommation d'oxygène spontanément, sans que l'on ait recours à une injection intra-veineuse d'hyposulfite, malgré une intoxication cyanhydrique poussée jusqu'à l'apnée. Aussi nous semble-t-il difficile de dire dans quelle mesure une injection d'hyposulfite peut venir favoriser et accélérer ce retour de la consommation d'oxygène à la normale.

CHAPITRE III

Action du cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium sur l'organisme entier du Chien.

On sait que les fortes doses de cyanure déterminent, parfois après quelques mouvements respiratoires d'amplitude exagérée, une apnée durable et persistante, pendant laquelle le cœur continue à battre : pendant un temps parfois fort long, une dizaine de minutes ou même davantage, vingt et même, mais exceptionnellement, près de trente minutes, le cœur continue à battre malgré l'arrêt respiratoire, et ce n'est que tardivement que l'on voit la tension artérielle s'effondrer et le cœur s'arrêter en systole. Il est relativement rare de voir la mort survenir par arrêt cardiaque d'emblée.

Avec des doses de cyanure un peu moins élevées, on peut voir, après une courte phase d'hyperpnée, un arrêt respiratoire de plus ou moins longue durée ; puis, le cœur continuant à battre, la respiration reprendre et l'animal survivre.

Nous ne reviendrons pas ici sur le mécanisme de cette action respiratoire dépressive des fortes doses

du cyanure, qui s'oppose à l'hyperpnée et à la stimulation respiratoire provoquée par les faibles doses du même corps ; nous rappellerons seulement que les recherches expérimentales de MM. Lucien Camus, Henri Bénard et Félix-Pierre Merklen ont montré, après celles de C. Heymans, J.-J. Bouckaert et L. Dautrebande, le rôle respectif des centres nerveux et des zones réflexogènes vasculaires, en particulier du glomus caroticum annexé à la zone sino-carotidienne, dans le déterminisme de ces phénomènes. Les centres réclament des doses relativement élevées pour donner de l'hyperpnée, très peu inférieures à celles qui provoquent, en agissant directement à leur niveau, de l'apnée ; les corpuscules carotidiens au contraire donnent une réponse réflexe en hyperpnée pour des doses particulièrement faibles de cyanure, tandis qu'ils exigent des doses très élevées pour déterminer de l'apnée.

Mais nous nous sommes demandé si, d'un point de vue plus pratique, l'on ne pouvait pas profiter de la période, habituellement relativement longue, pendant laquelle l'animal intoxiqué avec des doses mortelles de cyanure reste en apnée, tandis que son cœur continue à battre, pour essayer de le ramener à la vie en associant à l'injection intra-veineuse d'hyposulfite de soude, qui irait débloquent les phénomènes d'oxydation au niveau des cellules, une respiration artificielle, qui stimulerait les centres respiratoires et suppléerait à leur déficience momentanée. Nous espérons ainsi rendre curative l'action antidote de l'hypo-

sulfite de sodium, que les belles recherches de J.-F. Heymans et P. Masoin ont montré en 1897 être seulement préventive.

Nous nous sommes adressé pour cela, au laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté, à quatre chiens anesthésiés à la chloralose (à la dose de 0 gr. 09 par kilog), munis d'une canule trachéale permettant de les relier rapidement à une pompe à respiration artificielle et chez lesquels une canule placée dans la veine médiane de la patte permettait d'injecter rapidement, ou d'une façon lente et continue grâce à l'appareil de Henry et Jouvelet, des solutions de cyanure de potassium ou d'hyposulfite de sodium. Nous inscrivions simultanément leur pression artérielle fémorale et leurs mouvements respiratoires. Nous n'avons malheureusement obtenu aucun effet curatif net de l'hyposulfite au cours de ces quelques essais.

*
* * *

CHIEN N° 1

Chez cet animal, Chien mâle de 18 kilos, une unique dose de 1 centigramme de cyanure de potassium, poussée rapidement dans la veine médiane de la patte, suffit à déterminer une apnée durable avec persistance des battements cardiaques (ce qui montre bien l'importance des facteurs individuels dans le déclenchement des accidents toxiques de l'intoxication cyanhydrique). Après cinq minutes d'apnée, ce chien

reçut 0, 25 gr. d'hyposulfite par kgr., soit 4,5 gr., et fut mis en respiration artificielle ; cinq minutes plus tard, il reçut une nouvelle dose de 4,5 gr. d'hyposulfite ; dix minutes plus tard, cette dose fut encore renouvelée.

Le seul effet de cette thérapeutique fut de maintenir les battements cardiaques et la pression artérielle à un niveau sensiblement normal, et de permettre, semble-t-il, un certain rétablissement des oxydations cellulaires : le sang de la veine fémorale, qui était devenu rouge et rutilant, de coloration identique à celle du sang de l'artère, redevint bleu-noirâtre, reprit l'aspect du sang veineux normal. Mais, dès que la respiration artificielle était suspendue, la pression artérielle s'abaissait, le cœur accélérail son rythme, le sang artériel devenait asphyxique, sans qu'aucun mouvement respiratoire spontané réapparaisse. Après une heure de respiration artificielle, l'expérience fut abandonnée : le chien mourut alors rapidement d'asphyxie, sans aucune ébauche de reprise des mouvements respiratoires.

CHIEN N° 2.

Chien mâle adulte de 20 kilos.

L'injection chez cet animal de 2 cmc. d'une solution de cyanure de potassium à 1 % entraîna seulement une stimulation respiratoire ; une nouvelle injection de 3 cmc. de la même solution, faite dix minutes plus tard, provoqua une apnée de 3 minutes 1/2. Une injection de 0 gr. 30 d'hyposulfite de sodium fut

faite dès le début de cette apnée. La respiration se rétablit au bout de ces 3 minutes 1/2 sans qu'il soit nécessaire de recourir à la respiration artificielle, mais, cinq minutes plus tard, la respiration se ralentit de façon inquiétante : une injection de 1 gr. 25 d'hypo-sulfite ne suffit pas à enrayer ce ralentissement respiratoire, accompagné d'une chute de pression artérielle de plus en plus marquée ; mais la mise en respiration artificielle arrêta cette chute tensionnelle ; une nouvelle injection de 1 gr. 25 d'hyposulfite parut accentuer l'amélioration produite par la respiration artificielle et, une demi-heure plus tard, l'animal paraissait tiré d'affaire : la respiration artificielle arrêtée, il respirait spontanément, ses respirations étaient lentes et espacées, mais amples et régulières, et sa tension artérielle se maintenait à un niveau des plus satisfaisants. Mais quinze minutes après l'arrêt de la respiration artificielle, la respiration s'espacait de nouveau de façon inquiétante, et malgré deux nouvelles injections de 1 gr. 25 d'hyposulfite chacune, malgré la reprise de la respiration artificielle, le chien finit par succomber par arrêt cardiaque en moins d'une demi-heure.

CHIEN N° 3.

Chienne adulte de 17 kilos.

Des injections de 2, puis 3 cmc. d'une solution de cyanure de potassium à 1 %, espacées à dix minutes d'intervalle, n'ayant eu pour résultat que de stimuler passagèrement la respiration, une injection de 5 cmc.

de la même solution de cyanure fut faite dix minutes plus tard. Mais cette dose provoqua d'emblée la mort par arrêt cardiaque et respiratoire : toutes les tentatives faites pour ranimer l'animal, mis immédiatement en respiration artificielle (injections répétées de cinq en cinq minutes de 6 cmc. d'une solution d'hyposulfite de sodium à 25 %, suivies chacune d'un lavage de la veine au sérum physiologique pour faire pénétrer cet hyposulfite le plus loin possible, injections intra-cardiaques d'adrénaline et d'hyposulfite), furent vaines.

CHIEN N° 4.

Chien mâle adulte de 15 kilos.

Une injection de 2 cmc. d'une solution à 1 % de cyanure de potassium, faite dans la veine médiane de la patte gauche, fut seulement suivie d'une stimulation des mouvements respiratoires. Une nouvelle injection de 1 cmc. de la même solution, effectuée dix minutes plus tard, donna le même résultat. Une troisième injection de la même solution, faite celle-là cinq minutes après et également de 1 cmc., fut suivie de mouvements respiratoires amples et précipités, puis de plus en plus espacés, enfin d'une apnée deux minutes après cette troisième injection. Une minute et demie plus tard, les mouvements respiratoires reprirent spontanément, amples, mais espacés et irréguliers, puis, en moins d'une minute, la respiration s'arrêta cette fois définitivement, tandis que la pression artérielle s'effondrait : la mise immédiate en respiration artifi-

cielle, l'injection de doses répétées de 2,5 gr. d'hyposulfite de sodium, faites de minute en minute, ne purent parvenir à ranimer l'animal.

* * *

En résumé, si nos expériences sont restées malheureusement trop peu nombreuses, elles ne laissent cependant pas grand espoir dans l'effet curatif des injections d'hyposulfite de sodium dans l'intoxication cyanhydrique, même quand on lui associe une respiration artificielle qui aurait dû être d'autant plus efficace qu'elle était réalisée d'une façon prolongée, automatique et régulière. Sans doute avons-nous pu obtenir un certain résultat, sinon dans nos deux dernières expériences, du moins chez notre chien n° 2 ; mais ce résultat fut passager et n'a pas empêché finalement la mort de l'animal.

Notre première expérience nous a paru particulièrement intéressante : les injections d'hyposulfite ont pu semble-t-il, rétablir les oxydations cellulaires momentanément bloquées ; la respiration artificielle a pu prolonger les battements cardiaques pendant une période de longue durée ; mais les centres respiratoires paraissent avoir été précocement lésés et le chien n'a pu reprendre sa respiration spontanée : malgré la grande résistance des centres respiratoires à l'anémie, que tout récemment encore C. Heymans mettait en évidence avec ses collaborateurs F. Jourdan et Stanley J. G. Nowak (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 117,

p. 470) et J.-J. Bouckaert (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 119, p. 324), leur atteinte paraît tout à fait précoce et élective dans l'intoxication cyanhydrique, et l'hyposulfite de sodium, même fait dès le début de l'apnée, ne peut sans doute lutter contre des lésions nerveuses déjà constituées.

CONCLUSIONS

1° L'acide cyanhydrique est un des toxiques les plus violents, et de faibles doses suffisent à provoquer une mort presque instantanée, souvent même foudroyante, quelle que soit la forme sous laquelle ce poison est introduit dans l'organisme : gaz cyanhydrique, cyanogène, cyanure ou autre dérivé.

Des doses minimales de toxique suffisent à entraîner des accidents graves, comme le montre l'observation du jeune ouvrier resté trois jours dans le coma que nous avons rapportée ; les deux intoxications sérieuses qui se sont produites antérieurement dans la même usine de produits chimiques, les malaises fréquents ressentis par les autres ouvriers méritent d'attirer l'attention sur ces cas d'intoxication industrielle et professionnelle par l'acide cyanhydrique, peut-être trop peu connus. Les accidents mortels signalés au cours des désinfections effectuées à l'aide de gaz cyanhydrique, l'emploi de l'acide cyanhydrique et de ses dérivés comme arme chimique pendant la dernière guerre, font de l'étude de l'intoxication cyanhydrique et de ses antidotes une question des plus actuelles.

2° Les intoxications par les dérivés cyanhydriques peuvent revêtir, suivant leur intensité, trois aspects cliniques différents : une forme grave, où la mort est si rapide que toute tentative de traitement peut paraître illusoire ; une forme moyenne, où la mort survient après une phase de coma plus ou moins longue, pendant laquelle on pourrait peut-être intervenir si l'on possédait un antidote efficace ; une forme légère, où tout peut se réduire à quelques troubles passagers, tels que céphalée, angoisse précordiale, ou encore, dans les intoxications répétées, à une irritation digestive ou trachéo-bronchique d'allure plus ou moins trainante. C'est à une excitation chimique des zones réflexogènes vasculaires, et en particulier du *glomus caroticum*, plutôt qu'à une action véritablement toxique, qu'il faut rattacher l'angoisse traumatique de Milian, la dyspnée cyanhydrique, dont la connaissance doit ne faire injecter que très lentement et suffisamment diluées les solutions de cyanure de mercure.

3° La toxicité des dérivés cyanhydriques provient de leur action sur la fonction respiratoire des tissus : ils bloquent les oxydations cellulaires, comme nous avons pu le vérifier en ajoutant du cyanure au sang défibriné qui servait à perfuser divers organes ; à doses suffisantes, ils réduisent dans une proportion importante le métabolisme de base du Lapin.

4° Divers antidotes de l'intoxication cyanhydrique ont été préconisés et étudiés dans ces dernières

années. Certains, comme le bleu de méthylène et le nitrite de soude, sont des poisons méthémoglobinisants, réduisent ainsi par là-même la capacité respiratoire du sang et ne peuvent en pratique avoir que des applications assez restreintes. Aussi avons-nous étudié uniquement, au cours de nos expériences, l'action antidote de l'hyposulfite de soude, substance qui n'a pas cet inconvénient.

Dans le sang qui perfusait le train postérieur d'un Chien, le taux de la consommation d'oxygène reprit sa valeur normale après addition d'une assez faible quantité d'hyposulfite, alors qu'un blocage accentué des oxydations avait été obtenu préalablement par addition de cyanure de potassium. Dans le sang des perfusions de foie, nous n'avons pas pu obtenir un blocage complet des oxydations, malgré des doses très fortes de cyanure de potassium, et des doses même très importantes d'hyposulfite de sodium n'ont pu rendre aux phénomènes d'oxydation leur valeur antérieure.

Le métabolisme de base du Lapin, diminué par injection de cyanure de potassium, augmente après injection d'hyposulfite de soude. Mais nous avons été frappé du fait que la diminution de la consommation d'oxygène sous l'influence du cyanure ne se produit nettement qu'avec des injections voisines de la dose mortelle. Après cessation de l'injection de cyanure, le métabolisme de base du Lapin peut remonter spontanément, sans doute par élimination et neutralisation naturelles du toxique, et il est difficile de dire dans

quelle mesure une injection d'hyposulfite vient favoriser et accélérer ce retour de la consommation d'oxygène à la normale.

Enfin, les expériences effectuées sur le Chien entier nous ont montré la complexité de l'action du cyanure sur l'organisme vivant. L'arrêt respiratoire déterminé par une dose suffisante de cyanure est parfois suivi immédiatement d'une syncope cardiaque, contre laquelle toute tentative de traitement nous a paru vaine. Le plus souvent cependant, le cœur continue à battre longtemps après le début de la syncope respiratoire ; mais, malgré cette persistance des battements cardiaques, l'injection de doses élevées d'hyposulfite de sodium, même quand elle est associée à une respiration artificielle prolongée, est incapable de rendre la vie à l'animal : il est vraisemblable que l'antidote ne peut parer à l'atteinte précoce et définitive des centres nerveux.

Aussi, en pratique, malgré le rétablissement plus ou moins marqué des oxydations cellulaires par l'hyposulfite de soude dans les organes perfusés avec du sang additionné de cyanure, l'action antidote de ce composé soufré nous paraît devoir se limiter à des cas des plus restreints : doué sans doute d'une certaine action préventive, son action curative paraît se borner à l'accélération du retour des oxydations cellulaires à la normale dans les intoxications légères, comme nous avons pu l'observer expérimentalement au cours de nos études de consommation d'oxygène chez le lapin ; mais, dans les intoxications graves, l'apnée est défini-

tive et, malgré une persistance parfois remarquable des battements cardiaques, l'hyposulfite reste impuissant, même quand il est associé à une respiration artificielle prolongée, même quand il est injecté quelques minutes à peine après le début de l'intoxication.

Vu : le Président de la thèse,
FIESSINGER.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUBÉOUD. — Deux cas d'intoxication grave causée par une désinfection au gaz cyanhydrique. *Revue Méd. de la Suisse Romande*, t. LIII, n° 2, 25 février 1933.
2. BALTHAZARD. — Précis de Médecine Légale. *J. B. Baillière*.
3. BARRON (E. S. G.) et HAMBURGER (M.). — *J. Biol. Chem.*, t. XCVI, 1932, p. 299.
4. BÉNARD (H.). — Le sinus carotidien, in Problèmes actuels de Path. Méd., III, *Masson et Cie*, 1934.
5. BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.). — Le corpuscule carotidien (glomus caroticum). *Annales de Thérapie biologique*, 15 janvier 1935, n° 4, p. 367-377.
6. BROOKS. — Effects of Methylene blue on CN and CO poisoning. *Proc. Soc. Exp. biol.*, 1932, t. XXIX, p. 1228-1229.
7. BUZZO (A.). — *La Prensa Medica Argentina*, t. XIII, 1926, p. 354 et t. XVIII, 1932, p. 1084.
8. BUZZO (A.) et CARRATALA (R. E.). — L'association nitrite d'amyle-hyposulfite de soude dans le traitement de l'intoxication déterminée par le cyanure de potassium. *Semana Medica de Buenos-Aires*, t. XL, n° 49, 7 décembre 1933.
9. CALATRONI. — Action du cyanure de potassium et de l'hypo-sulfite de sodium sur le têtard de *Buffo Marinus*. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 2007.
10. CAMUS (L.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.). — L'action du cyanure de potassium sur la respiration chez le Chien.

Centres nerveux respiratoires et zones réflexogènes sino-carotidiennes. *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 10 février 1934, t. CXV, p. 614-618.

11. CAMUS (L.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Rôle respectif du renflement carotidien et du glomus caroticum dans la sensibilité du sinus carotidien aux excitants mécaniques et aux excitants chimiques. *C. R. Soc. de Biol.*, séance du 21 avril 1934, t. CXV, p. 1626-1629.
12. COURY (A.). — La dyspnée du cyanure de mercure; dyspnée cyanhydrique. *Presse Médicale*, 1928, n° 23.
13. DAUTREBANDE. — Les gaz toxiques. *Masson*, 1933, ch. IV, p. 207-213.
- 13 bis. DERMER (L.). — Recherches sur la perfusion du foie. Thèse de Médecine, Paris, 1935.
14. DIESELBEN. — L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le CNK. *Bull. de l'Académie Royale de Belgique*, séance du 31 octobre 1896.
15. DONTAS (S.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, t. LIX, 1908, p. 430.
16. EULER (U.-S. von). — Note présentée par C. Heymans. Action stimulante du bleu de méthylène sur le métabolisme de la patte isolée et perfusée du chien. Influence du cyanure de potassium. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 31 octobre 1931, in *C. R. Soc. Biol.*, t. CVIII, p. 796-799.
17. EULER (U.-S. von). — Action stimulante du dinitro α naphthol, du bleu de méthylène et des substances apparentées sur les échanges respiratoires *in vivo* et *in vitro*. *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1932, t. XLIII, p. 67.
18. FEIL (A.). — L'intoxication professionnelle par l'acide cyanhydrique. *Progrès Médical*, n° 25, 21 juin 1930, p. 1089.
19. FENOROLO. — La tossicità dell'Acido cianidrico in rapporto alla tensione parziale dell'ossigeno sperimentale. *Arch. di Biol.*, 1930, n° 84, p. 115-143.

- 19 bis. FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.) et SYLLABA (G.). — Consommation de l'oxygène dans le foie de Chien perfusé. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 11 mai 1935, t. CXIX, p. 182-183.
20. GEIGER (J. C.). — Cyanid poisoning in San-Francisco. *J. Amer. Med. Ass.*, t. XCIX, 3 décembre 1932, p. 1944 et t. CI, 1933, p. 269.
21. GLAUBACH (S.). — Ueber die Cyanamidvergiftung ; Untersuchungen ueber den chemischen Angriffspunkt der Cyanamid. *Arch. f. Experim. Path. u. Pharmacol.*, t. CXVIII, 1926, p. 247-256.
22. HANZLICK. — Methylene blue, an antidote for cyanid poisoning. *Journ. Am. Med. Ass.*, n° 100, 4 février 1933, p. 357.
23. HANZLICK and RICHARDSON. — *Journal of the American Medical Association*, 1934, p. 1740.
24. HEDERER (C.) et ISTIN (M.). — L'arme chimique et ses blessures. *J. B. Baillière*, Paris, 1935, ch. X, p. 320 à 336.
25. HEYMANS (J. F.). — Action antitoxique des sels de métaux lourds vis-à-vis des poisons cyanogénés. *Bull. de l'Académie Royale de Méd. de Belg.*, 1899.
26. HEYMANS (J. F.) et MASOIN (P.). — L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium. *Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1897, t. III, p. 359-367.
27. HEYMANS (J. F.) et COSEYLDE (A. Van de). — Sur la prétendue désintoxication du cyanure de potassium par la morphine et de la morphine par le permanganate de potassium. *Bull. de l'Académie Royale de Méd. de Belgique*, séance du 26 janvier 1901 et *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, t. IX, p. 93.
28. HEYMANS (C.). — Le sinus carotidien et les autres zones vaso-sensibles réflexogènes. Leur rôle en physiologie, en pharmacologie et en pathologie. *Revue Belge des Sc. Médic.*, 1929, t. I, n°s 6 et 7, p. 207 et 611.

29. HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et RÉGNIERS (P.). — Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique : physiologie, pharmacologie, pathologie, clinique. *Doin*, Paris, 1933.
30. HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J. J.) et DAUTREBANDE (L.). — Sensibilité réflexogène cardiaque des sinus carotidiens aux agents chimiques : nicotine, lobéline, cyanure et sulfure, *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVI, p. 1276.
31. — Sinus carotidien et réflexes respiratoires. Sensibilité des sinus carotidiens aux substances chimiques. Action stimulante respiratoire réflexe du sulfure de sodium, du cyanure de potassium, de la nicotine et de la lobéline. *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1931, vol. XL, fasc. I., p. 54.
32. — Sinus carotidien et réactions respiratoires du cyanure. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, t. CVI, p. 54-55 ; 1932, t. CIX, p. 566 ; *Arch. Int. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1931, t. XL, fasc. I., p. 54-91 ; 1932, t. CXI, p. 654.
33. HEYMANS (C.) et HANDOWKI (H.). — Les antidotes de l'intoxication cyanhydrique. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 30 juin 1934 ; *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXVIII, p. 83-86.
34. HEYMANS (C.) et SOENEN (R.). — Le glucose n'empêche pas l'intoxication par les composés cyanogénés. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 28 janvier 1927 ; *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 202-204.
35. HUG (E.). — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote de l'hyposulfite de sodium, *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 31 mai 1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 87-89.
36. — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote du bleu de méthylène, du nitrite de sodium et du sulfure de sodium. *Soc. de Biol. de Rosario*, séance du 31 mai 1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 89-90.
37. — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Activité de quelques antidotes contre l'acide cyanhydrique admi-

- nistrés par voie sous-cutanée. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 25 août 1932, *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, p. 519-520.
38. — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Les substances méthémoglobinisantes comme antidotes de l'intoxication cyanhydrique. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 27 octobre 1932 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, p. 511-513.
39. — Action combinée du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le lapin. *Soc. Biol. de Buenos-Aires*, séance du 4 mai 1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 87-89.
40. — Association nitrite-hyposulfite de soude pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique chez le Chien. *Soc. de Biol. de Buenos-Aires*, séance du 6 juillet 1933, *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 711-714.
41. — Facteurs qui conditionnent la toxicité de l'acide cyanhydrique. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 9 novembre 1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 459-461.
42. — L'action combinée de divers antidotes de l'acide cyanhydrique, spécialement du nitrite et de l'hyposulfite de soude. *Soc. Biol. de Rosario*, séance du 9 novembre 1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 462-464.
43. — Supériorité de la combinaison du nitrite de sodium et de l'hyposulfite de sodium pour le traitement de l'intoxication cyanhydrique. *Presse Médicale*, 1934, n° 30, p. 594-597.
44. HUG (E.) et MARENZI (A. D.). — La fixation de l'acide cyanhydrique par les hématies qui contiennent de la méthémoglobine. *Soc. Biol. de Buenos-Aires*, séance du 4 mai 1933 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 84-86.
45. — Mécanisme de l'action antidote du nitrite de sodium vis-à-vis de l'intoxication par l'acide cyanhydrique.

- Soc. Biol. de Buenos-Aires*, séance du 4 mai 1933.
C. R. Soc. Biol., t. CXIV, p. 86-87.
46. HYND (A.). — The antagonism of glucosone on Cyanids *in vivo*. *Biochem. Journal*, 1927, t. XXI, p. 1094.
47. ICHOK. — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. *Presse Médicale*, septembre 1929, n° 73, p. 1187.
48. ITALLIE (I. Van) et BIJLSMA (U. G.). — Case of poisoning by scopolamine and hydrocyanid acid. *Pharm. Weekbl.*, 65, june 23, 1928, p. 590-601.
49. KOHN-ABREST (E.). — Chimie toxicologique. G. Doin, Paris, t. I, p. 300-301-305-328-348.
50. — Intoxications accidentelles par le gaz cyanhydrique. Sort du poison dans l'organisme. *Annales de Médecine légale*, 9 mars 1929, p. 132-136.
51. KOHN-ABREST (E.), CAPUS (L.), DESOILLE (H.) et VILLARD. — Deux nouveaux cas d'intoxication massive par dérivés barbituriques avec formation de dérivés cyanhydriques dans le sang. *Bull. et Mémoires Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, 24 février 1930, p. 261-267.
52. LANG. — *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, t. XXXVI, 1895, p. 75.
53. MERKLEN (F. P.). — Le sinus carotidien. Recherches cliniques et expérimentales. Vigot Frères, Paris, 1934.
54. MILIAN. — Le cyanure de mercure. *Annales des Maladies vénériennes*, février 1920 ; voir également *Bull. et Mémoires Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, p. 1680.
- 54 bis. MOYNIER (Médecin Commandant). — Les gaz de combat. *Paris Médical*, 30 mars 1935, 25^e année, n° 13, p. 274.
55. RENTZ. — Zur Engiftung der Nitrile. *Arch. Int. de Pharmacodynamie et Thérapie*, 1930, t. XXXVI, p. 455-517.
56. SAINT-RAT (L. de). — Explanation of surprising resistance to toxic action of hydrocyanic acid. *Journ of Amer. Med. Ass.*, 87, 4 décembre 1926, p. 1952. Analysé in *Presse Médicale*, 9 octobre 1926, p. 1268-1269.

57. SCHMIDT (M.). — New effective treatment of cyanid poisoning. *Ugesk. f. læger*, 92, june 5, 1930, p. 548-550.
58. SAHLIN (B. O.). — Ueber dem Antagonism zwischen Methylen Blau und KCN. *Skand. Arch. of Physio.*, 1926, t. XLVII, p. 284.
59. TURNER (B. B.) et HULPIEU (H. R.). — *J. Pharm. and Exp. Ther.*, t. XLVIII, 1933, p. 445.
60. VIOLLE. — L'acide cyanhydrique peut être neutralisé rapidement chez le lapin par du glucose pris antérieurement par voie intra-veineuse, intra-péritonéale ou par ingestion. *Bull. de l'Académie de Méd.*, 1926, t. XCV, p. 664.
61. WAREURG (O.), KUBOWITZ (F.) et CHRISTIAN (W.). — *Bioch. Zeit*, t. CCXXVII, 1930, p. 245.
62. WENDEL (W. B.). — *J. Biol. Chem.*, 1933, t. C.
-

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

	Pages
CHAPITRE PREMIER. — Introduction.....	9
CHAPITRE II. — Action toxique de l'acide cyanhydrique et de ses dérivés sur la respiration cellulaire et sur les divers organes.....	13
CHAPITRE III. — Etude clinique de l'intoxication cyanhydrique.....	17
CHAPITRE IV. — Antidotes de l'acide cyanhydrique.....	24

DEUXIÈME PARTIE

Recherches expérimentales.

CHAPITRE PREMIER. — Action du cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium sur la consommation en oxygène d'organes perfusés.....	28
CHAPITRE II. — Action du cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium sur le métabolisme basal du lapin.....	36
CHAPITRE III. — Action du cyanure de potassium et action antidote de l'hyposulfite de sodium chez le chien.....	50
CONCLUSIONS.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	63

1394. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-35
